

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

23. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 6月20日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-176706  
[ST. 10/C]: [JP2003-176706]

REC'D 13 MAY 2004

WIPO PCT

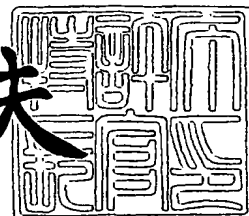
出 願 人  
Applicant(s): 藤沢薬品工業株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月23日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PFY-10679

【提出日】 平成15年 6月20日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C253/30  
C07C255/23  
A61K 31/165  
A61K 31/275

【発明の名称】 2-シアノー3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプター2-エン-6-インアミドの製造方法

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中心区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内

【氏名】 大森 浩喜

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中心区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内

【氏名】 窪田 有克

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中心区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内

【氏名】 藤井 洋介

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中心区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内

【氏名】 五島 俊介

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内

**【氏名】** 平林 敏

**【特許出願人】**

**【識別番号】** 000005245

**【氏名又は名称】** 藤沢薬品工業株式会社

**【代理人】**

**【識別番号】** 100065248

**【弁理士】**

**【氏名又は名称】** 野河 信太郎

**【電話番号】** 06-6365-0718

**【手数料の表示】**

**【予納台帳番号】** 014203

**【納付金額】** 21,000円

**【提出物件の目録】**

**【物件名】** 明細書 1

**【物件名】** 要約書 1

**【包括委任状番号】** 9717876

**【プルーフの要否】** 要

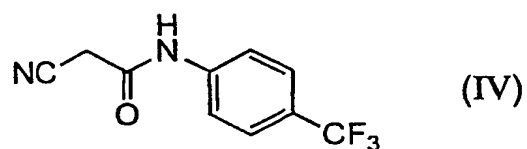
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミドの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式:

【化1】



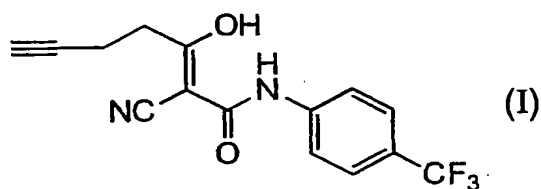
で表される化合物(IV)を、式:

【化2】



で表される化合物(V)の混合酸無水物と反応させて、式(I):

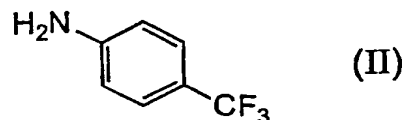
【化3】



で表される化合物(I)を得ることを特徴とする化合物(I)の製造方法。

【請求項2】 式:

【化4】



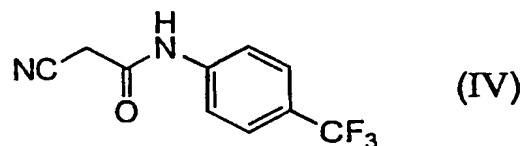
で表される化合物(II)を、式:

【化5】



で表わされるカルボン酸(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体と反応させて、式：

【化6】



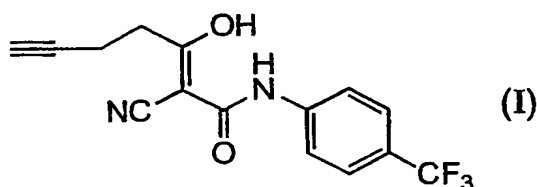
で表される化合物(IV)を得、この化合物を式：

【化7】



で表される化合物(V)の混合酸無水物と反応させて、式(I)：

【化8】



で表される化合物(I)を得ることを特徴とする化合物(I)の製造方法。

【請求項3】 化合物(V)の混合酸無水物が、クロロ炭酸(低級)アルキルとの混合酸無水物である、請求項1または2に記載の製造方法。

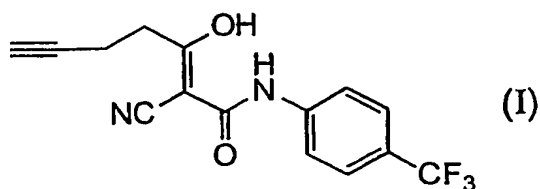
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、式(I)：

## 【化9】



で表わされる、免疫抑制活性を有する 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプタ-2-エン-6-インアミド(以下、「化合物(I)」という)の新規な製造方法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

化合物(I)は、リウマチ様関節炎および免疫性または非免疫性の慢性炎症性疾患、例えば、移植片対宿主病、移植における反応、ブドウ膜炎など、ならびに癌の治療において有用であり、その製造法は、特開平5-310672号公報(特許文献1)に記載されている。

## 【0003】

## 【特許文献1】

特開平5-310672号公報

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

特許文献1に記載の化合物(I)の製造方法では、極めて引火性が高いn-ブチルリチウムが、原料化合物に対して、3当量も用いられており、しかも反応温度を-78℃にコントロールする必要があるなど、工業的な規模での製造に適していないという問題があった。

## 【0005】

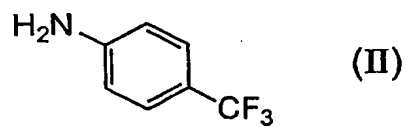
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記のような問題のない、化合物(I)の製造方法を確立すべく鋭意研究の結果、化合物(V)の混合酸無水物を使用することにより、意外にも上記のような問題を解消できることを見出し、本発明を完成した。

## 【0006】

本発明によれば、式：

【化10】



で表される化合物(II)を、式：

【0007】

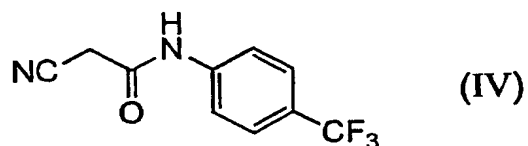
【化11】



で表わされるカルボン酸(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体と反応させて、式：

【0008】

【化12】



で表される化合物(IV)を得、この化合物を、式：

【0009】

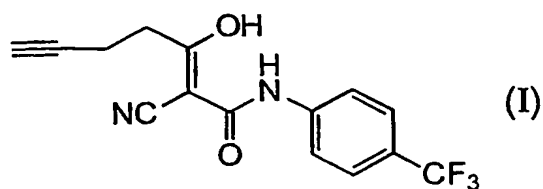
【化13】



で表される化合物(V)の混合酸無水物と反応させて、式(I)：

【0010】

## 【化 14】



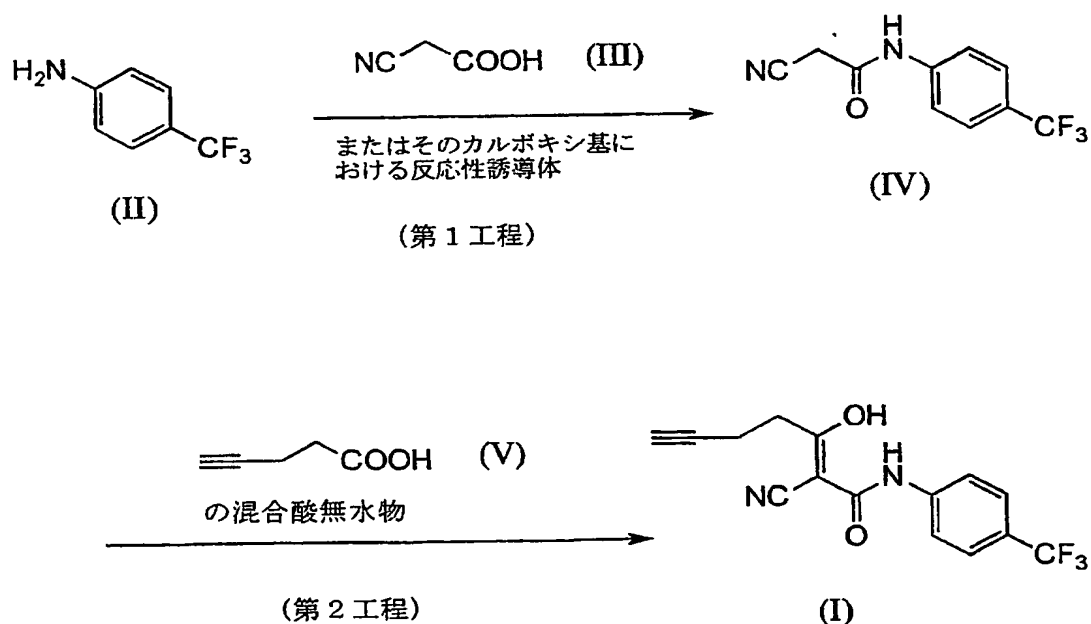
で表される化合物(I)を得ることからなる、化合物(I)の製造方法が提供される。

## 【0011】

## 【発明の実施の形態】

上記の製造方法を反応式で示すと、次のとおりである。

## 【化 15】



## 【0012】

上記の製造方法を以下に説明する。

## 第 1 工程:

第 1 工程の反応は、化合物(II)に化合物(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体を反応させることにより行なわれる。

化合物(III)のカルボキシ基における反応性誘導体としては、酸ハライド、



酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル等が挙げられる。

### 【0013】

そのような反応性誘導体の具体的な例としては、酸ハライド、酸アジド、対称型酸無水物および置換されたリン酸（例えば、ジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸もしくはハロゲン化リン酸）、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸（例えばメタンスルホン酸）、脂肪族カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸またはトリクロロ酢酸）または芳香族カルボン酸（例えば、安息香酸）のような酸との非対称型酸無水物、クロロ炭酸(低級)アルキルまたはクロロ炭酸シクロアルキルなどから調製される混合酸無水物、イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性アミド、または活性エステル（例えば、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル( $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$ )エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステルもしくは8-キノリルチオエステル）、またはN-ヒドロキシ化合物とのエステル（例えば、N, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミドもしくは1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール）等が挙げられる。

### 【0014】

混合酸無水物の形成試剤としてのクロロ炭酸(低級)アルキルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸-n-プロピル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸-n-ブチル、クロロ炭酸-s-ブチル、クロロ炭酸-t-ブチル、クロロ炭酸イソアミルなどが挙げられ、クロロ炭酸シクロアルキルとし

ては、クロロ炭酸シクロペンチル、クロロ炭酸シクロヘキシルなどが挙げられる。また、上記のクロロ化物が臭化物、フッ化物、ヨウ化物に代わったものも挙げられる。

#### 【0015】

化合物(III)の混合酸無水物の調製は、通常、有機塩基の存在下に、有機溶媒中、冷却下～加温下で行われる。

この反応で用いられる有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルベンジルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンなどの通常の3級アミンが挙げられる。

この反応で用いられる有機溶媒としては、酢酸エチルなどのエステル類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの非プロトン性極性溶媒、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、トルエンなどの飽和または不飽和炭化水素類などが挙げられる。

#### 【0016】

第1工程の反応は、通常、冷却下～加温下に、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、エチレンクロライド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、ベンゼン、トルエンまたは反応に悪影響を与えないその他の有機溶媒あるいはそれらの混液のような、通常の溶媒中で行われる。

#### 【0017】

この第1工程の反応において、化合物(III)を遊離酸の形態で用いるときは、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、トリアルキルホ

スファイト、エチルポリホスフェート、イソプロピルポリホスフェート、オキシ塩化リン(ホスホリルクロライド)、三塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、塩化チオニル、塩化オキサリル、低級アルキルハロホルメート(例えば、エチルクロロホルメート、イソプロピルクロロホルメート等)、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)-イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール等の通常の縮合剤の存在下、あるいはN,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、トリクロロメチルクロロホルメート、オキシ塩化リン等との反応により製造されるいわゆるフィルスマイヤー試薬の存在下に反応を行うのが好ましい。

#### 【0018】

また、化合物(III)を遊離酸の形態で用いるとき、この反応は酸の存在下に行なうこともできる。

酸としては、無機酸、有機酸およびルイス酸が挙げられる。無機酸としては硫酸、塩酸等が挙げられ、有機酸としてはp-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、スルホサリチル酸等が挙げられ、ルイス酸としては塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、四塩化スズ、四塩化チタン、イットリウムトリフラート、スカンチウムトリフラート等が挙げられるが、特に好ましいのはp-トルエンスルホン酸である。

#### 【0019】

酸の存在下における反応は、通常、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の水と混和しない非極性溶媒中、加熱下に、反応の進行とともに生成する水を反応系外に除きながら行うか、あるいはモレキュラーシーブのような脱水剤の存在下に行うのが好ましい。

#### 【0020】

さらに、この反応は、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)ア

ルキルベンジルアミン等のような無機または有機塩基の存在下に行ってもよい。

上記のようにして得られる化合物(I V)は、常法により単離、精製できるが、特に精製しないで次の第2工程に用いてもよい。

#### 【0021】

##### 第2工程:

第2工程の反応は、上記で得られる化合物(I V)に化合物(V)の混合酸無水物を反応させることにより行なわれる。

したがって、反応温度、溶媒、化合物(V)の混合酸無水物、任意に用いられる無機または有機塩基などは、前記の第1工程を参照することができるが、化合物(V)の混合酸無水物としては、前記の混合酸無水物の中でも、クロロ炭酸(低級)アルキルとの反応により調製されるものが特に好ましい。

上記の方法で生成する化合物(I)は、常法により単離、精製できるが、再結晶により精製するのが好ましい。

#### 【0022】

再結晶溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンまたはシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、ならびに上記の水性溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

#### 【0023】

以下の実施例は本発明をより詳細に説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0024】

##### 【実施例】

##### 実施例1

- (1) 2-シアノ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの製造  
窒素雰囲気中撹拌下に、シアノ酢酸63.4kgをテトラヒドロフラン700

Lに溶解した。この溶液を内温0～10℃に冷却した後、攪拌下に、N-メチルモルホリンを約1時間にわたり滴下し、次いで4-トリフルオロメチルアニリン100.0kgを滴下した。さらにこの溶液にクロロ炭酸イソプロピル91.3kgを、同温度で攪拌下に1時間にわたり滴下した後、同温度でさらに1～2時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水200Lを加えて分液した。有機相を食塩水(16.7%)で洗浄後に、イソプロピルアルコール400Lを加え、液量が400Lになるまで減圧濃縮した。この脳宿駅にイソプロピルアルコール100Lを加え、次いで水500Lを内温20～30℃で約1時間にわたり滴下し、同温度で1時間攪拌して結晶を析出させた。この晶析液を内温0～10℃に冷却し、同温にて1時間攪拌し、結晶を熟成させた。析出した結晶をろ取し、乾燥し、標記化合物(化合物(IV))134.5kgを収率95.0%で得た。

#### 【0025】

#### (2) 2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘプター2-エン-6-インアミドの製造

予め窒素置換した反応容器に、上記で得られた生成物87.0kg、4-ベンチン酸56.1kgおよびテトラヒドロフラン618.7kgを加え、25～30℃で攪拌下に溶解した。この溶液に粉碎した炭酸カリウム158.1kgを加え、攪拌下に懸濁した。この懸濁液にクロロ炭酸イソプロピル93.5kgおよびテトラヒドロフラン77.3kgの混液を、反応温度を35℃～50℃に保ちながら攪拌下に2時間にわたり滴下した。滴下終了後、反応混合物を同温度でさらに2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にトルエン677.3kgを加え、10～15℃に冷却した。この反応混合物に塩酸207.1kgおよび水783Lの混液を、反応混合物の温度を25℃以下に維持するように攪拌下に滴下した。滴下終了後さらに5分間攪拌し、攪拌を停止して静置した。2層に分離した後、分液し、上層に16.7%食塩水435Lを加え、室温で5分間攪拌し、攪拌を停止して静置した。2層に分離した後、分液し、上層を減圧濃縮し、435Lの濃縮物を得た。この濃縮物にトルエン376.3kgを加え、再度減圧濃縮して435Lの濃縮物を得た。この濃縮物に液温を40℃以下に保ちながらトルエン

376.3 kg を加え、次いで、液温を 20～30℃ に維持しながら 1 時間攪拌後、液温を 0～10℃ に冷却して 1 時間攪拌し後、同温度下で静置した。析出した結晶をろ取し、トルエン 150.5 kg、50% イソプロピルアルコール水溶液 174 L および水 174 L で順次洗浄し、真空中 40℃ で乾燥した。化合物(I) に相当する標題の化合物の粗結晶 98.7 kg を得た。収率 84.0%。

【0026】

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 2.07 (t, J = 2.7 Hz, 1 H)、2.64 (dt, J = 2.7 および 7.0 Hz, 2 H)、2.88 (t, J = 7.0 Hz, 2 H)、7.65 (s, 4 H)、7.77 (br. s, 1 H)、15.59 (br. s, 1 H)。

IR (ATR 法) (cm<sup>-1</sup>); 3311、2217、1627、1626、1589、1554、1415、1321、1263、1243、1160、1113、1072、841、658。

【0027】

【発明の効果】

本発明による化合物(I)の製造法において、活性化試薬として用いられるクロロ炭酸エステル類は、反応後にアルコール類と二酸化炭素に分解されるため、いわゆる産業廃棄物は殆ど発生しないという特長を有している。さらに、本発明の方法では過酷な反応条件を必要としないため、汎用設備を用いることができる、従来の化合物(I)の製造法に比べて、工業的規模での生産に、より適している。

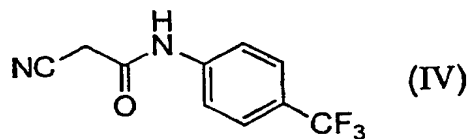
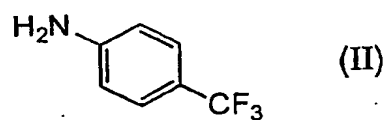
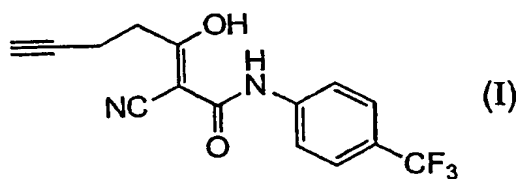
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 免疫抑制活性を有する化合物(I)の新規製造方法を提供する。

【解決手段】 化合物(II)を、化合物(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体と反応させ、得られる化合物(IV)を、化合物(V)の混合酸無水物と反応させて化合物(I)を製造する。

【化1】



【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 7 6 7 0 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 5 2 4 5 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号

氏 名

藤沢薬品工業株式会社